

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

849

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy DUPIN

Né le 4 Mars 1929, à Saumur (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

Considérations sur l'action de certains des dérivés de l'Acide Aspartique au cours des Cirrhoses

Président : M. HAMBURGER

Professeur de clinique des maladies métaboliques

CHARTRES

IMPRIMERIES TANTET ET CATINAT

6, rue Victor-Gilbert, 6

1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy DUPIN

Né le 4 Mars 1929, à Saumur (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

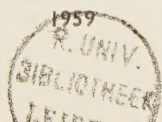
**Considérations sur l'action
de certains des dérivés
de l'Acide Aspartique
au cours des Cirrhoses**

Président : M. HAMBURGER

Professeur de clinique des maladies métaboliques

CHARTRES

IMPRIMERIES TANTET ET CATINAT
6, rue Victor-Gilbert, 6





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — MESSIEURS LES PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin.....	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière.....	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis).	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)

Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	ALAJOUANINE (T.)
Broussais	GENNES (L. de)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales { Lariboisière	SOULIÉ (P.)
Pitié	DREYFUS (G.)
St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et clima- tologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales { Baudelocque	LACOMME (M.)
Port-Royal	N...
Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) ...	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — MESSIEURS LES PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

- Anatomie : CABROL (C.) ; COUINAUD (C.) ; OLIVIER (G.).
Anatomie pathologique : GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch. ; BUSSER (F.) ;
GOUYGOU (Ch.) ; ORCEL (L.) ; PAILLAS (J.).
Anesthésiologie : VOURC'H (G.).
Bactériologie : NÉVOT (A.), pr. s. ch. ; BARBIER (P.) ; CHRISTOL (D.) ; TOURNIER (P.).
Biochimie médicale : DESGREZ (P.), pr. s. ch. ; POLONOSKI (J.), m. conf. ; SCHAPIRA (G.),
m. conf.
Biologie médicale : BOURLIÈRE (F.), m. conf.
Carcinologie : DENOIX (P.) ; MATHE (G.).
Dermato-syphiligraphie : DUPERRAT (B.).
Électro-radiologie : LEDOUX-LEBARD (G.).
Embryologie : TUCHMANN-DUPLESSIS (H.).
Hématologie : BILSKI-PASQUIER (G.) ; DAUSSET (J.).
Histologie : GOUJARD (R.), pr. s. ch. ; MAROIS (M.) ; RACADOT (J.).
Hydrologie : CORNET (A.).
Hygiène : BOYER (J.), pr. s. ch. ; CORRE-HURST (Mme L.).
Maladies infectieuses : BASTIN (R.) ; DUPONT (V.).
Médecine légale : DEROBERT (L.), pr. s. ch. ; HADENGUE (A.) ; FOURNIER (E.) ;
GUENIOT (M.).
Médecine du travail : ALBAHARY (C.).
Neuro-chirurgie : DAVID (M.).
Neurologie : LHERMITTE (F.).
Obstétrique : GRANJON (A.) ; HERVET (E.) ; LE LORIER (G.) ; MORIN (P.) ;
MUSSET (R.) ; ROBÉY (M.) ; THOYER-ROZAT (J.).
Ophtalmologie : BRÉGEAT (P.) ; SARAUX (H.).
Orthopédie : JUDET (R.) ; RAMADIER (J.).
Oto-rhino-laryngologie : DEBAIN (J.).
Parasitologie : BRUMPT (L.-C.), pr. s. ch. ; CHABAUD (A.).
Pathologie chirurgicale : BARCAT (J.) ; BINET (J.-P.) ; CAUCHOIX (J.) ; CHATELIN (C.-L.) ;
DUBOST (Ch.) ; DUBOST (Cl.) ; FAUREL (J.) ; FLABEAU (F.) ; GERMAIN (A.) ;
LAURENCE (G.), agr. per. ; LORTAT-JACOB (J.-L.) ; LOYGUE (J.) ; MERCADIER ;
PERROTIN (J.) ; ROBERT (H.) ; THOMERET (G.).
Pathologie exotique : SCHNEIDER (J.).
Pathologie expérimentale : CROSNIER (J.) ; HARTMANN (L.) ; LÆPER (J.) ; MAURICE (J.) ;
PLAS (F.) ; RICHET (G.).
Pathologie médicale : AUSSANNAIRE (M.) ; BOUR (H.) ; BOUVIER (J.) ; BOUVRAIN (Y.) ;
BRICAIRE (H.) ; BRISSAUD (H.) ; BROCARD (H.) ; BUGÉ (A.) ; CASTAIGNE (P.),
m. conf. ; CATINAT (J.) ; CONTAMIN (F.) ; COURY (C.) ; FREZAL (J.) ; HOUSSET (E.)
LAROCHÉ (Cl.) ; LESOBRE (R.) ; MACREZ (C.) ; NICK (J.) ; PEQUIGNOT (H.),
m. conf. ; ROYER (P.) ; WOLFROMM (R.).
Pédiatrie - puériculture : JOSEPH (R.) ; MANDE (R.) ; MOZZICONACCI (P.) ;
POLONOVSKI (C.) ; ROSSIER (A.).
Pharmacologie : LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. ; BOISSIER (J.) ; LECHAT (P.).
Physiologie : PARROT (J.), pr. s. ch. ; DEJOURS (P.).
Physique médicale : GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie : KREIS (B.).
Psychiatrie : PICHOT (P.).
Psychiatrie infantile : DUCHÉ (D.).

Rhumatologie : DELBARRE (F.).
Stomatologie : CERNÉA (P.) ; CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. ; GRELLET (M.).
Thérapeutique : CHASSAGNE (P.) ; LAMOTTE (M.).
Urologie : QUENU (L.).

III. — MESSIEURS LES PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Clinique chirurgicale : ABOULKER (P.) ; AMELINE (A.) ; HUGUIER (J.) ; LÉGER (L.) ;
OLIVIER (C.) ; PADOVANI (P.) ; POILLEUX (F.) ; ROUX (M.) ; VERNE (J.-M.).
Clinique médicale : HAGUENEAU (J.), pr. s. ch. ; BOUDIN (G.) ; CONTE (M.) ;
DOMART (A.) ; MILLIEZ (P.) ; PERRAULT (M.) ; RAMBERT (P.) ; THIEFFRY (S.) ;
TURIAF (J.).
Clinique neuro-rhumatologique : SÈZE (S. de).
Clinique obstétricale : GRASSET (J.) ; LEPAGE (F.) ; MAYER (M.) ; MERGER (R.) ;
RAVINA (J.).
Clinique ophtalmologique : DESVIGNES (P.) ; OFFRET (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique : MADURO (R.).
Clinique pédiatrique et puériculture : LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique : BARUK (H.).
Clinique urologique : KUSS (R.).

IV. — MESSIEURS LES PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : HAUDUFROY (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale : ETTORI (J.), pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Secrétaires : Mme BEURLAND (H.) ; Mlle CHAINTREUIL (G.) ; Mlle HURÉ (A.).
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque : M. le Docteur HAHN (A.).
Conservateurs : Milles DUMAITRE (P.) ; GOICHON (A.-M.).
Bibliothécaires : Mme CONTET (J.) ; Milles LAURENT (H.) ; LE NOIR (G.) ;
QUIÉVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

Meis et Amicis.

A Monsieur le Professeur HAMBURGER,
Professeur de clinique des maladies métaboliques,
Médecin de l'hôpital Necker,

*qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir accepter la pré-
sidence de cette thèse, l'assu-
rance de ma reconnaissance
et de mon profond respect.*

A mes Maîtres,
de l'École de Plein exercice de Médecine de Tours
et de la Faculté de Médecine de Paris.

A Monsieur le Docteur ABRIC,
A Monsieur le Docteur GIROULLE,
Médecins phtisiologues de l'hôpital de Chauny,

*qui m'ont appris le meilleur
de ce que je sais, et qui n'ont
cessé de me prodiguer les
témoignages de leur grande
bonté.*

A mes Maîtres dans les hôpitaux

à Tours,
Paris,
Chauny,
Sedan.

INTRODUCTION

Il paraît incontestable que l'Hyperammoniémie soit responsable des désordres nerveux, pouvant aller jusqu'au coma et entraîner la mort, qui apparaissent au cours des états d'insuffisance hépatique.

Parmi les substances capables d'abaisser l'ammoniémie, l'acide aspartique n'a pas conquis d'emblée la place qui semble lui revenir aujourd'hui en thérapeutique.

L'acide glutamique et l'arginine ont été les premiers à retenir l'attention des chercheurs. Leur utilisation dans le traitement des comas hépatiques ne semble pas après plusieurs années de recul confirmer les espoirs qu'on avait mis en eux.

Avant d'utiliser en clinique l'acide aspartique de nombreux auteurs ont étudié expérimentalement son action au cours de différents syndromes s'accompagnant d'hyperammoniémie.

- Choc hémorragique.
- État de fatigue.
- Accident du Drip-feeding.
- Intoxication par le chlorure d'ammonium.

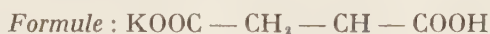
En outre on a expérimenté l'action de l'acide aspartique sur la consommation d'oxygène, sur le taux d'anhydride carbonique plasmatique, sur les modifications électriques au cours de l'infractus du myocarde expérimental et sur la cicatrisation.

En clinique humaine les cirrhoses avec hypertension portale et celles traitées par dérivation portocave s'accompagnent fréquemment d'hyper-ammoniémie et l'action de l'acide aspartique dans les cas a particulièrement retenu notre attention.

PROPRIÉTÉS PHYSICO CHIMIQUES DE L'ACIDE ASPARTIQUE

En raison de sa très faible solubilité l'acide aspartique (*d l*) ou aminosuccinique n'est pratiquement pas utilisable en clinique, la quasi totalité des expérimentations et des essais cliniques utilise des sels potassiques ou magnésiens.

Nous choisirons comme type de description l'aspartate acide de potassium où un hydrogène acide est remplacé par un atome de potassium.



Poids moléculaire 171,20.

Où le carbone représente	28,07 %
l'hydrogène.....	37,4 %
l'oxygène	37,4 %
l'azote.....	8,18 %
le potassium	22,8 %

100 grammes d'aspartate monopotassique correspondent à 77,7 grammes d'acide aspartique.

L'aspartate monopotassique se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, à l'état anhydre, mais cristallisant en aiguille sous la forme hydratée.

Solubilité. — L'aspartate acide de potassium est très soluble dans l'eau, la solution concentrée ayant un aspect sirupeux.

Il est faiblement soluble dans l'alcool.

Propriétés organoleptiques :

Son odeur est faible.

Son goût caractéristique.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

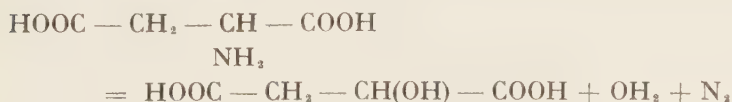
De par sa constitution même, l'aspartate acide de potassium donne les réactions de l'acide aspartique, d'une part, et de l'ion potassium, d'autre part.

Propriétés de l'acide aspartique.

a) L'acide aspartique donne la réaction à la NINHYDRINE, caractéristique des acides α -aminocarboxyliques. Pour que la réaction soit totale il faut deux molécules de ninhydrine pour une d'acide aspartique.

Cette réaction est quantitative pour les acides α -aminés, donc pour l'acide aspartique, mais elle est perturbée lorsque l'on opère en présence d'une forte concentration en ions métalliques.

b) La réaction de VAN SLYKE s'applique parfaitement à l'acide aspartique ; on peut l'écrire de la façon suivante :



On utilise l'acide nitreux en présence d'acide acétique glacial.

c) Détermination du groupe carboxyle avec la NINHYDRINE.

L'acide aspartique libère deux molécules de CO_2 , par passage à l'acide malonique. Il est possible de recueillir l'anhydride carbonique dégagé dans une solution titrée de baryte, et effectuer un dosage par retour.

L'acide aspartique a ses groupements fonctionnels solidement liés, et il ne perd son azote que par chauffage à 150° en présence d'acide phosphorique.

d) L'azote y est dosable par la méthode de KJELDAHL.

Propriétés dues à l'ion potassium.

a) L'ion potassium forme avec le cobaltnitrite de rodium un précipité de cobaltnitrite de rodium et potassium.

Cette propriété est applicable en vue d'un dosage éventuel.

b) Le potassium émet des raies caractéristiques à :

$$\begin{array}{l} 4044 \\ 4047 \\ 7664 \\ 7699 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \\ \\ A^{\circ}, \\ \end{array} \right.$$

ce qui permet le dosage par spectrophotométrie de flamme.

ANALYSE ET DOSAGE

Acide Aspartique, Magnésium Potassium

Acide aspartique.

1° Dosage de l'azote.

Le dosage de l'azote se fait par la méthode de KJELDAHL.

Principe de la méthode.

Toute substance azotée chauffée en présence d'acide sulfurique concentré perd son azote qui se trouve fixé dans les conditions de l'expérience sous forme de sulfate d'ammonium.

Un entraînement à la vapeur permet, après passage en milieu alcalin, de recueillir l'azote sous forme d'ammoniac que l'on dose soit directement, soit par retour, en présence d'un indicateur convenable (rouge de méthyle par exemple).

Dans le cas de la microméthode, il convient d'utiliser pour le dosage, de l'acide sulfurique N/100 dont un centimètre cube correspond à 0,14 milligramme d'azote.

2° Dosage par la réaction à la ninhydrine, caractéristique du groupement α -aminocarboxylique.

En opérant dans des conditions bien précises, la réaction à la ninhydrine est quantitative, et convient, donc parfaitement bien au dosage des sels de l'acide aspartique.

Pour que cette réaction soit quantitative, il faut :

a) Que la solution soit parfaitement neutre, et le second groupe carboxyle doit être neutralisé ;

b) La quantité de ninhydrine utilisée doit être moléculairement de plus du double de l'acide α -aminé présent ;

c) La solution de ninhydrine devra être de préparation récente.

Pratiquement :

On diluera la solution d'aspartate de façon à obtenir une concentration de l'ordre de 1 milligramme par centimètre cube et on opérera de la façon suivante :

1° Dilution ainsi obtenue : 1 cm³ ;

2° Tampon phosphate pH 7 (CLARK et LUBS) *qsp* : 20 cm³ ;

3° Solution de ninhydrine à 1,5 % : 2 cm³ ;

4° Bien mélanger.

5° Porter au bain-marie bouillant pendant 20 minutes au moins de façon à ce que la réaction soit totale ;

6° Refroidir rapidement ;

7° Lire la coloration obtenue à l'aide d'un électrophotomètre.

On fera un blanc pour chaque dosage et un témoin en opérant suivant la même technique sur une solution d'aspartate monopotassique connu .

Il a été établi une courbe de dosage suivant la méthode ci-dessus, sur des solutions de concentration variable.

Concentration de la solution en gamma cm ³	Échelle tambour	Échelle logarithmique
500 γ /cm ³	28	0,195
1.000 γ /cm ³	46	0,490
1.500 γ /cm ³	57,5	0,670
2.000 γ /cm ³	64	0,890
2.500 γ /cm ³	66	0,980

Ces lectures ont été faites sur électrophotomètre en lumière blanche.

Dosage du potassium.

Deux méthodes sont à notre disposition :

a) La méthode de dosage du potassium sous forme de colbaltinitrite de potassium ;

b) La méthode par photométrie de flamme, la plus employée en raison de sa rapidité et de sa précision.

Dosage du magnésium.

On utilisera la méthode inscrite au Codex français.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

État naturel et rôle métabolique.

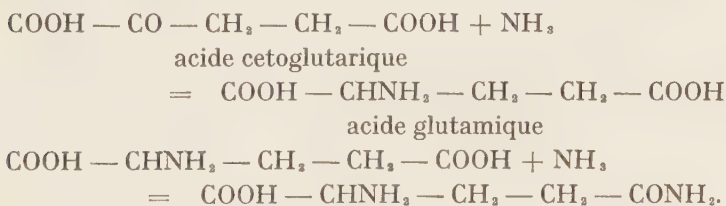
L'acide aspartique est présent dans l'organisme où il joue un rôle important dans le métabolisme de l'ammoniaque.

Rappelons brièvement son rôle dans la fonction de détoxication de l'ammoniaque et dans la formation de l'urée et de l'ornithine.

La formation d'ammoniaque dans l'organisme humain a une double origine :

Une origine endogène, d'une part, la majorité des organes ou tissus forme de l'ammoniac. Il provient de la désintégration de certains acides aminés.

S'il n'apparaît pas dans l'organisme, c'est que certains corps en particulier l'acide α -céto-glutarique sont capables de le capter pour donner naissance à un autre acide aminé l'acide glutamique, qui lui même peut fixer une molécule d'ammoniac pour former la glutamine



Une origine exogène, d'autre part. C'est une origine intestinale. La désamination des protides alimentaires par les bactéries saprophytes du côlon produit de l'ammoniaque. C'est la source de beaucoup la plus importante. Le sang de la

veine porte est beaucoup plus riche en ammoniac que le sang des veines sur hépatiques, le foie ne laisse pas passer l'ammoniac. Il est transformé en composés moins toxiques à son niveau.

Selon KREBS et HENSELEIT, anhydride carbonique et ammoniac en présence d'A.T.P. et d'ions Mg^{++} donnent un carbamylphosphate, le groupe carbamyl se fixe sur l'acide aspartique pour donner l'acide carbamylaspartique.

En présence d'ornithine l'acide carbamylaspartique perd son groupement carbamyl qu'il cède à l'ornithine pour donner naissance à la citrulline. L'acide aspartique libéré peut rentrer dans le cycle et se recombinaison à l'anhydride carbonique et à l'ammoniac.

Par la suite la citrulline et l'acide aspartique donnent naissance à l'acide arginosuccinique, qui se dédouble en arginine et acide fumarique. La formation d'arginine est due à une transamination entre citrulline et acide aspartique, c'est un phénomène enzymatique qui a lieu dans le foie et le rein.

Finalement au niveau du foie l'arginine est convertie en urée et ornithine, tandis que l'acide fumarique est à l'origine de la régénération de l'acide aspartique après transformation en acide oxalo acétique.

Le foie et le rein jouent chacun un rôle particulier dans le métabolisme.

Au niveau du foie l'arginine absorbée par voie intestinale est transformée en ornithine et urée et l'administration d'arginine, malgré sa désamination énergique au niveau du rein n'est suivie d'aucune élévation de l'ammoniaque urinaire. Le taux d'arginine, acide aminé indispensable à la nutrition cellulaire, présent dans toutes les protéines n'est maintenu que par le mécanisme de la transamination rénale.

C'est donc au niveau du rein qu'a lieu la synthèse de l'arginine alors que la détoxication de l'ammoniaque en glutamine et en urée se passe au niveau du foie et des tissus.

Posologie et toxicité.

En theurapeutique on utilise une combinaison d'aspartate de potassium 4 % et d'aspartate de magnésium 6 %.

La toxicité de ce composé est faible, elle est pratiquement celle de l'ion K^{+} . Or pour un gramme d'aspartate de potassium, il n'y a que 228 mg de potassium.

Des expériences faites chez le rat soumis à une injection intramusculaire d'aspartate double de K et Mg ont montré que la courbe de poids des animaux soumis au traitement était supérieure à celle des animaux témoins. L'acide aspartique peut être considéré comme un facteur de croissance.

Chez le chien soumis à une perfusion de 10 ml par kg et par heure on ne note pas de modification électrocardiographique.

Chez l'homme, LABORIT et KIND ont perfusé des doses de 1 ml par kg et par heure sans observer de réaction de la part du sujet perfusé.

Par la bouche des prises de 8 à 10 g par jour sont parfaitement tolérées.

Action sur la consommation d'oxygène.

Des expériences ont été faites sur le chien et le rat qui montrent une diminution de la consommation d'oxygène sous l'effet de l'administration d'acide aspartique.

On ne constate cette action que pour de fortes doses plus de 0,25 g par kg. Les résultats ne sont vraiment nets que pour des doses d'un g par kg ; ces doses ne sont jamais employées en thérapeutique.

En clinique humaine, LABORIT et KIND ont constaté :

- Une chute légère ou nulle de la pression artérielle ;
- Un ralentissement du rythme cardiaque ;
- Une diminution de la consommation d'oxygène ;
- Une augmentation de l'excitabilité neuromusculaire surtout nette sur le nerf ;
- Une chute thermique faible ou nulle ;
- Une diminution constante de l'ammoniémie normale ;
- Une baisse de l'ammoniémie ;
- Une élévation inconstante de l'urée urinaire ;
- Une élévation de la natrémie ;
- Peu de changement de la kaliémie ;
- Une baisse discrète de la réserve alcaline.

Ces auteurs n'ont pas observé de changement notable de l'électroencephalo et électrocardiogramme.

Action sur le CO_2 total plasmatique.

LABORIT et ses collaborateurs opèrent de la façon suivante :

Ils font respirer à un chien un mélange comportant 90 % d'oxygène et 10 % de CO_2 .

Les gaz expirés sont recueillis sur de la potasse pour doser le CO_2 expiré. Ils enregistrent également la ventilation avec l'appareil de Cara.

La pose d'une canule fémorale permet de recueillir le sang artériel pour en doser le CO_2 total et l'urée.

Au bout de 15 minutes on constate :

- Une élévation du CO_2 total plasmatique ;
- Une augmentation du CO_2 expiré ;
- Une accélération du rythme respiratoire.

On perfuse alors par voie veineuse un mélange d'aspartate de K et de Mg pendant que l'animal continue à respirer le même mélange gazeux, après le même temps les auteurs notent :

- Une diminution du CO_2 total plasmatique ;
- Une diminution du CO_2 expiré ;
- Un ralentissement du rythme respiratoire ;
- Une légère élévation de l'urée sanguine.

Les auteurs concluent à une action favorisante de l'acide aspartique sur la formation de l'acide carbamylaspartique et peut être sur l'intégration de l'anhydride carbonique et de l'ammoniac dans le cycle de l'ornithine et de l'urée.

Action sur l'ammoniémie.

L'action des sels potassiques et magnésiens de l'acide aspartique sur l'ammoniémie a été étudiée par différents auteurs au cours du choc hémorragique expérimental, de la fatigue et dans les accidents du Drip-feeding.

1° Au cours du choc hémorragique :

Ayant constaté une élévation de l'ammoniémie au cours du choc hémorragique, L. OBRENOVITCH et P. LEGUEN opérant sur des lapins reproduisent un choc hémorragique expérimental.

Ils constatent dans ce cas également une augmentation de l'ammoniémie. Ils n'observent plus d'élévation, mais au

contraire une baisse de l'ammoniémie si les animaux ont reçu avant le début de l'hémorragie une injection intraveineuse de sels de l'acide aspartique.

Ils estiment que cette action favorable peut être utilisée en clinique humaine.

2° Au cours de la fatigue :

L'état de fatigue s'accompagne d'une élévation du taux de l'ammoniémie. Prenant trois lots de rats blancs, ils en soumettent deux à l'épreuve de la nage, LABORIT et ses collaborateurs mettent en évidence une élévation du taux d'ammoniaque dans le sang chez les animaux non préparés.

En revanche les animaux qui ont reçu avant l'épreuve des sels de potassium et de magnésium de l'acide aspartique ne présentent pas à la fin de l'épreuve une ammoniémie plus élevée que celle des animaux témoins.

3° Au cours des accidents du Drip-feeding :

Depuis longtemps on avait constaté qu'une alimentation par sonde riche en protéines entraînait chez les insuffisants hépatiques une élévation du taux de l'ammoniémie et des accidents nerveux, pouvant aller jusqu'au coma.

Ayant eu l'attention attirée pour ces faits les mêmes auteurs ont essayé d'en préciser le mécanisme expérimentalement chez le chien. Les expériences ont été faites sur 5 chiens. Soumis à une alimentation par sonde contenant des protocisats variés les chiens ont présenté une élévation considérable et de longue durée de leur ammoniémie. L'administration de sels potassiques et magnésiens de l'acide aspartique maintient l'ammoniémie à la normale.

Action sur l'intoxication expérimentale au chlorure d'ammonium.

Le chlorure d'ammonium injecté par voie intrapéritonéale à de fortes doses crée chez le rat une intoxication aiguë avec agitation, convulsion et mort.

L'injection d'aspartate de K et de Mg protège l'animal retardant l'apparition des convulsions et la mort. L'action étant maxima si les sels de l'acide aspartique étaient injectés vingt minutes avant le chlorure d'ammonium.

Les auteurs éliminent l'action des ions K^+ et Mg^{++} en faisant observer que d'autres sels tels que lactate et sulfate de potassium et de magnésium n'apportent pas une protection équivalente.

Quand au mécanisme de son action, ils pensent qu'il agit en faisant baisser le taux de l'ammoniémie. Le rôle de l'acidose leur semble secondaire étant donné que l'administration de bicarbonate de soude retarde bien un peu la mort, mais ne retarde pas l'apparition des crises convulsives.

Action sur la fatigue.

Outre l'abaissement du taux d'ammoniémie chez l'animal fatigué, les dérivés potassiques et magnésiens de l'acide aspartique sont capables de retarder l'apparition des risques d'épuisement chez le rat blanc soumis à l'épreuve de la nage. Ils augmentent également les possibilités de récupération de cet animal.

L'acide aspartique, le chlorure de potassium et le glucose ont leur action semblable, mais ils paraissent sensiblement moins efficaces.

Transposant ces résultats expérimentaux en pratique humaine, THIÉBAULT et ses collaborateurs ont constaté chez les athlètes du bataillon de Joinville surentraînés ou en mauvaise condition physique une amélioration subjective de leur forme physique, et un accroissement de leur vitesse de récupération et une diminution de la sensation de fatigue.

L'association aspartate de potassium A.T.P. leur semble particulièrement efficace (1).

Actions diverses.

Moins nette semble l'action des dérivés potassiques et magnésiens de l'acide aspartique sur les perturbations électrocardiographiques de l'infarctus expérimental par ligature de la coronaire antérieure. La présence d'ions K^+ et Mg^{++} ne semble pas étrangère aux résultats obtenus. Néanmoins l'association des deux sels semble avoir un effet favorable sur la disparition des signes électriques.

La lésion persistant, il est logique de penser que les pertur-

(1) *Bulletin de la Soc. de Méd. Mil. Française*, mai 1958.

bations électrocardiographiques enregistrées traduisent un trouble métabolique modifiant les échanges ioniques, la perméabilité et la polarisation membranaire des cellules du myocarde.

On a signalé également une action favorable sur la cicatrisation, qui semble due plus à une action eutrophique sur l'état général, plus qu'à une action locale.

Lieu d'action de l'acide aspartique.

Désirant étudier le lieu d'action de l'acide aspartique, LABORIT et ses collaborateurs ont mis au point une technique d'expérimentation originale.

Ils réalisent une perfusion du foie in situ chez un chien en conservant l'irrigation artérielle après avoir pratiqué une dérivation du sang de la veine porte vers la position sous-diaphragmatique de la veine cave inférieure en excluant la zone d'abouchement des veines sous-hépatiques.

Ils dosent l'ammoniaque dans le liquide de perfusion hépatique, puis injectent une certaine quantité d'aspartate dans le circuit de perfusion.

Quinze minutes après ils pratiquent un nouveau dosage de l'ammoniémie.

Celle-ci est nettement abaissée de façon constante.

Dans un deuxième temps, on lie l'action hépatique et on dose l'ammoniaque dans le sang de l'artère fémorale. Ceci fait, on injecte une quantité plus importante que la première fois d'aspartate dans le liquide de perfusion. On pratique de nouveaux dosages de l'ammoniémie 15 minutes, 30 minutes et 45 minutes après.

L'ammoniémie se montre constamment abaissée dans le sang périphérique.

Pour les auteurs cette expérience démontre que le lieu d'action de l'acide aspartique est double à la fois périphérique et hépatique.

OBSERVATIONS

Les quelques observations que nous présentons ont été faites dans le service du professeur LÉGER à l'hôpital Lariboisière.

Il s'agit dans tous les cas d'affections sévères où la gravité de l'insuffisance hépatique est due à des lésions irréversibles du parenchyme hépatique. Tous les malades présentent des cirrhoses avec hémorragies digestives dues à une hypertension portale.

A plusieurs reprises l'état des malades a nécessité d'autres moyens thérapeutiques que l'acide aspartique ; par souci d'objectivité nous l'avons signalé. Mais dans tous ces cas l'introduction de l'acide aspartique au cours du traitement a apporté un changement notable à l'état des malades.

A côté d'une description clinique sommaire de la maladie nous avons rapporté les modifications parallèles des constantes biologiques. Nous avons choisi des épreuves assez nombreuses et assez variées au départ, mais nous n'avons répété que celles qui étaient nettement modifiées avant la mise en route du traitement ou celles que l'évolution clinique nous imposait de recommencer.

M. P..., 45 ans, présente une cirrhose anascitique dont l'origine éthylique n'est pas douteuse.

Il est adressé dans le service, le 9 février, pour des hématomésés abondantes et répétées.

Outre l'anémie importante, le taux de l'urée sanguine : 0,65 g et la valeur de l'ammoniémie : 2 mg traduisent bien l'importance des hémorragies digestives.

L'existence d'une hypertension portale avec présence de varices œsophagiennes confirmées par l'examen radiologique conduit à intervenir en urgence le 11 février, on pratique la ligature des varices œsophagiennes.

L'intervention est bien supportée. Les hémorragies cessent.

On répète les mesures de l'ammoniémie et de l'urée sanguine qui baissent progressivement.

Ammoniémie : 12 février	1,4 mg
13 —	1 mg
25 —	0,9 mg
Urée : 13 —	0,25 g

On pratique en outre pendant cette période quelques tests du fonctionnement hépatique.

Cholestérol total	1,40 g
Protides totaux.....	66 g
Sérine	30 g
Globuline	36 g
Rapport	0,83
Transaminase: SGPT.....	5 U
— : SGOT.....	18 U
Thymol	29 UM
Kunkel.	82 UM
Gros	1,1 ml

Le 16 mars de nouveau on intervient chirurgicalement en créant une anastomose portocave.

Pendant la période post-opératoire, le malade reçoit 60 cm³ par 24 h. d'un mélange d'aspartate de potassium et de magnésium à 10 % dans une solution de sérum glucose hypertonique à 10 %, c'est-à-dire 6 g par jour.

On règle le rythme de la perfusion de sorte à ne pas dépasser 20 cm³ par heure. Le traitement est poursuivi pendant 10 jours.

La dose totale du produit injecté est de 60 g.

De nouvelles mesures du taux de l'ammoniémie, et de celui de l'urée sanguine montrent que celles-ci sont redevenues normales.

Ammoniémie.....	0,55 mg
Urée	0,30

On ne répète pas les tests du fonctionnement hépatique.

Les suites opératoires sont simples.

En particulier on ne note aucune tendance hémorragique.

La tolérance au produit est bonne, on n'observe pas à la suite des perfusions de poussées thermiques, d'accélération du pouls, de congestion faciale, ou de dyspée.

L'état général s'améliore rapidement, l'appétit revient, le malade quitte le service quelques jours plus tard, guéri de ses hématomés.

M. Biz, 62 ans, présente depuis août 1957 une ascite d'origine cirrhotique qui se reproduit malgré un traitement médical par régime hyperprotique, cortancyl, diurétiques vitamines et des ponctions répétées.

Les antécédents d'éthylisme sont discrets, le malade n'aurait jamais consommé plus que la valeur d'un litre de vin par jour.

A aucun moment le malade n'a présenté d'hémorragie digestive.

Il entre dans le service le 24 janvier 1959.

L'état général est médiocre, le malade amaigri paraît plus vieux que son âge.

Le ventre est globuleux, la rate n'est pas perceptible, le foie n'est pas augmenté de volume.

On pratique à cette période quelques examens paracliniques.

L'électrocardiogramme ne révèle aucune anomalie.

Le tracé de l'électro-encéphalogramme est normal.

Quant aux tests du fonctionnement hépatique, le laboratoire répond :

Protides totaux	61 g ‰
Sérine	30,5 g
Globuline	30,5 g
Rapport	1
Thymol	35 UM
Kunkel	63 UM
Gros.....	1,7 ml
Ammoniémie	1,10 mg
Fibrinémie.....	4,40 mg

Urée	0,40 g
Cholestérol total	1,90 g
Transaminases : SGPT	3 U
Bilirubinémie.....	3 mg
Taux de prothrombine	64 %

Le liquide d'ascite contient 20 g d'albumine au litre.

On institue un traitement par l'aspartate de magnésium et potassium par os à raison de 3 g par jour pendant 20 jours.

Pendant le traitement on répète les mesures du taux de protides sanguines et du taux de l'ammoniémie.

9 février :

Protides totaux	64 ‰
-----------------------	------

14 février :

Protides totaux	65 ‰
Sérine	36 g
Globuline	29 g
Ammoniémie.....	0,90 mg

20 février :

Urée	0,40 g
Protides totaux	61 ‰
Sérine	32 g
Globuline	29 g
Ammoniémie.....	0,50 mg

27 février :

Protides totaux	60 ‰
Sérine	30 g
Globuline	30 g

L'état général du malade est satisfaisant, la tolérance au médicament est bonne, en particulier on ne note aucun trouble digestif, mais l'ascite récidive malgré des ponctions répétées ce qui conduit à pratiquer une iléointestectomie.

M. T..., 53 ans, est admis dans le service pour des hématièmes importants d'origine cirrhotique.

Les habitudes d'intempérance du malade sont bien connues.

L'examen somatique révèle un état général médiocre, les muqueuses sont pâles et décolorées, le malade se plaint d'asthénie et de dyspnée d'effort.

L'abdomen n'est pas augmenté de volume, on ne perçoit pas d'ascite. Le foie est un peu gros, non douloureux, la rate n'est pas palpable.

On instaure un traitement médical de la cirrhose, qui améliore l'état général.

On met en œuvre également une thérapeutique antianémique. Numérations globulaires et hématocrites répétées témoignent de l'amélioration de l'état sanguin. Mais celle-ci n'est que transitoire, des melaenas successifs conduisent à pratiquer en urgence une dérivation portale.

Lors de l'intervention l'examen montre un « foie bosselé présentant par endroits des zones d'infiltration noirâtres ».

On pratique une biopsie, l'examen anatomopathologique révèle une cirrhose annulaire.

Pendant la période post-opératoire, le malade reçoit 60 cm³ par jour d'une solution à 5 % d'aspartate de Mg et de K dans du sérum glucosé hypertonique à 10 % au rythme de 20 cm³ d'aspartate par heure. L'administration du produit par voie intraveineuse est poursuivie pendant une semaine puis on passe à un traitement par voie orale pendant une semaine également à raison de 3 g par jour.

L'état général s'améliore rapidement, les hémorragies ne se reproduisent pas. La tolérance au produit est bonne, pendant la première période les perfusions sont bien supportées on ne note pas d'incidents digestifs lors de l'administration par voie orale de l'aspartate.

Une série d'exams de laboratoire pratiquée avant et après traitement témoigne des modifications biologiques apportées par celui-ci.

Avant le traitement		A la fin du traitement	
—		—	
Protides totaux	62 ‰	76 ‰	
Sérine	30	39	
Globuline	32	37	
Tests de fonct. hépatique :			
Thymol	65 UM	80 UM	
Keinkel	70 UM	97 UM	
Gros.	1,7 ml	1,3 ml	

Avant le traitement	A la fin du traitement
Transaminases :	
SGPT..... 18 U	54 U
SGOT 7 U	45 U
Ammoniémie... 0,60 mg ‰	0,60 mg ‰
Fibrinémie 4 ‰	
Prothronibine..... 60 %	100 %
Cholestérol :	
Total..... 1,15 g	
Estérifié 0,65 g	
Urée 0,55	
Hématocrite 25 %	37 %
Numération :	
G. R..... 2.300.000	3.520.000
G. B. 4.000	2.000

M. A..., 44 ans, est porteur d'une cirrhose anascitique et a présenté à diverses reprises des hématimèses. L'existence d'une hypertension portale avec varices œsophagiennes conduit à pratiquer une dérivation portale le 20 mars 1959.

Les suites opératoires immédiates sont simples et sans histoire.

Le 11 avril le malade présente un subictère qui va s'intensifiant. Cet épisode ictérique s'accompagne d'une baisse importante de l'état général.

On institue un traitement par l'aspartate de potassium et de magnésium. On recourt d'abord à la voie intraveineuse, 40 cm³ d'une solution à 5 % dans du sérum glucosé hypertonique à 10 %. Les perfusions sont réglées au rythme de 20 cm³ d'asparte par heure.

Devant l'amélioration des signes cliniques, diminution de l'ictère, reprise de l'appétit et des forces on passe à un traitement par voie orale à raison de trois g par jour, ce traitement est également poursuivi pendant une semaine.

L'amélioration de l'état général persiste, l'ictère disparaît, mais une ascite se constitue qu'il est nécessaire de fonctionner à plusieurs reprises.

Quelques examens de laboratoires pratiqués avant et à la fin du traitement traduisent en chiffre l'action du médicament.

Avant le traitement	A la fin du traitement
Protides totaux 70 g	60 g
Sérine..... 40 g	27 g
Globuline..... 30 g	33 g
Thymol 25 UM	41 UM
Keinkel 70 UM	83 UM
Gros 1,9 ml	1 ml
Cholestérol :	
Total..... 2,50 g	
Estérifié 1,60 g	
Glycérine..... 1,35	
Urée 0,30	
Transaminases :	
SGOT 35 U	26 U
SGPT..... 22 U	26 U
Prothrombine 100 %	100 %
G. R..... 3.070.000	4.070.000
Fibrinémie 2,90 g	
Bilirubinémie 5 mg	
Ammoniémie 0,5 mg	0,5 mg
Électrolytes :	
Cl..... 3,95 g	3,60 g
Na 3,05 g	3,05 g
K..... 0,15 g	0,145 g
17 céstéroïdes.	5 mg/24 h.

M. R..., 57 ans, présente une cirrhose avec ascite qui a débuté incidieusement en août 1958.

Un traitement médical par :

— Régime hyperquotidique ;

— Deltacorti cortisone ;

— Vitamines,

et des ponctions répétées n'empêchent pas la cirrhose de se reproduire.

Il entre dans le service le 27 janvier 1959.

L'état général est médiocre, le malade amaigri est asthénique.

L'abdomen est globuleux étalé et présente une matité hydropique. Quelques veines dilatées témoignent de l'existence d'une circulation collatérale, l'ombilic est déplié, il existe une hernie para-ombilicale gauche.

A cette période l'électrocardiogramme ne révèle pas d'anomalie.

L'électroencéphalogramme offre un tracé discrètement anormal « désynchronisé ».

Avant de pratiquer une iléoentrectomie, le malade est soumis à un traitement par l'acide aspartique par voie intraveineuse d'abord 15 cm³ d'aspartate de Mg et de K en solution dans du sérum glucosé hypertonique à 10 %, puis par voie orale 3 g par jour pendant 3 semaines.

Pendant et à la fin du traitement on se livre à quelques tests biologiques qui sont mis en évidence dans le tableau suivant.

Le 10 avril, on pratique une éléoentrectomie.

A cette occasion l'examen du foie révèle un foie clouté franchement pathologique. On pratique une biopsie, et l'examen histologique déclare :

Cirrhose à point de départ portal, stase vasculaire importante, dilatation des veines sushépatiques, congestion des sinusoides, distension des vaisseaux lymphatiques sous capsulaires.

Pendant la période post-opératoire, le malade reçoit 15 cm³ d'aspartate à 5 % selon la technique habituelle.

Le 13 avril 1959, il présente une hématoméose importante traitée par soude de Blackmore.

— Transfusions.

— Thrombose.

Pendant cette période l'ascite ne se reproduit pas.

Le 17 avril 1959, en raison d'hémorragies digestives répétées, on pratique une ligature des varices œsophagiennes.

L'ascite se reproduira mais à un rythme très inférieur à celui qui existait avant l'intervention.

Le malade est de nouveau traité par l'acide aspartique par voie orale à raison de 3 g par jour.

Après 15 jours de traitement, on pratique un dosage de 17 céstéroïdes qui se montre normal : 15 mg/24 h. pour une densité de 700 cm³.

Avant traitement	Pendant le traitement	A la fin du traitement
Urée 0,45 g		0,55 g
Glycémie .. 0,95 g		1,45 g
Cholestérol :		
Total .. 2,40 g		
Bilinébinémie 7 mg		11 mg
Protides totaux 56	53 53	56
Sérine.... 33,5	31 33	29
Globulin. 22,5	22 20	27
Prothrombin. 88 %	100 %	68 %
Ammoniémie 2 mg		0,5 mg
Tests hépatiques :		
Thymol 20 UM		
Kunkel 38 UM		
Gros .. 1,8 mg		
Transaminases :		
SGPT ... 7 U	SGPT : 7 U :	
	27 U SGPT	32 U SGPT
	25 U SGOT	33 U SGOT
Électrolytes : Cl	3,85 ‰	3,70 ‰
— : Na	3 ‰	3 ‰
— : K	0,175	0,165
17 céstéroïdes.	13 mg/24 h.	15 mg/24 h.

M. G..., 44 ans, employé de commerce, a un long passé pathologique.

C'est en 1939 qu'on découvre chez ce malade à l'occasion d'une angine, une splénomégalie qui persiste. Chaque année le malade présente un épisode fébrile qui s'accompagne d'asthénie et fréquemment d'épistaxis. Entre ces épisodes, sa santé est bonne, il travaille régulièrement.

En 1955 devant la répétition de ces accidents, on évoque le diagnostic de syndrome de Banti et on pratique une splénectomie.

Les suites opératoires sont compliquées d'un abcès du poumon à la base gauche, qui nécessite une thoracotomie et laisse une fistule résiduelle pendant plusieurs années.

Dès cette époque les tests hépatiques sont fortement perturbés.

- Gros +++ ;
- Hanger ++ ;
- Mac Lagam 23 UM.

Lors de l'intervention, l'examen révèle un aspect tomenteux du parenchyme hépatique, on pratique une biopsie, l'examen microscopique montre des lésions d'hépatites réversibles en principe si les lésions vasculaires disparaissent après splénectomie.

Mais une hépatomégalie se développe progressivement par la suite. Les fonctions hépatiques demeurent perturbées, des douleurs apparaissent dans l'hypocondre droit à plusieurs reprises on signale la présence de sang dans les selles.

L'hépatomégalie persiste, le foie est douloureux spontanément pendant la période de digestion. La palpation révèle des modules durs et est douloureuse.

Une ponction biopsie montre une sclérose portale et péri-portale, l'existence de pseudocanalicules biliaires et de travées clarifiées ou congestives, mais aucun signe de malignité.

On conclut à une cirrhose biliaire.

L'état général reste assez bon, et permet au malade une activité modérée.

Le 21 janvier 1959, le malade présente une hémorragie digestive abondante, qui nécessite pour réparer l'anémie plusieurs transfusions. Cette réparation reste incomplète et le malade présente à plusieurs reprises une anémie importante dont témoignent plusieurs numérations globulaires.

A cette période la VS est de 77-110.

Protides totaux.....	72 g
Sérine	34 g
Globuline	38 g
Urée	0,24 g
Cholestérol : Estérifié.....	1,76
— : Total	2,86
E	
$\bar{T}$	0,61
Glycérine	0,96

Test de floccul :

Gros.....	1,70 ml
Hansen +	
Thymol	36 U

Une électrophorèse montre :

A.....	41 %	: α_1	5 %
—		: α_2	8 %
B.....			21 %
γ			25 %

Le malade est admis dans le service en vue de subir une dérivation portale.

Mais à ce moment apparaît un subictère s'accompagnant d'asthénie et d'anorexie, tandis que la température reste normale.

Les urines sont riches en sels et pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées.

Un traitement par la Delta-cortisone ramène l'appétit, mais l'ictère fonce. Après 10 jours de traitement par la Delta-cortisone, le malade est mis conjointement à l'acide aspartique par voie orale à raison de trois grammes par jour.

Dès le cinquième jour tandis que l'appétit se maintient, l'asthénie régresse et l'ictère décroît.

Un épisode diarrhéique de brève durée est stoppé par l'administration de sulfamides, l'état général est satisfaisant et permet d'envisager l'intervention.

CONCLUSIONS

Des observations qui précèdent, un certain nombre de constatations peuvent être dégagées quand au mode d'administration de l'acide aspartique, aux doses auxquelles il est utilisé et aux résultats.

MODE D'ADMINISTRATION

Deux modes d'administration ont été employés : La voie intraveineuse et la voie orale. Ce sont d'ailleurs les deux voies couramment employées pour l'administration de tous les acides animés.

VOIE INTRAVEINEUSE

Cette voie est utilisée chaque fois que l'on désire obtenir une très grande rapidité d'action d'une part et d'autre part chaque fois que l'état du malade ne garantit pas une absorption certaine par voie digestive principalement dans les jours qui suivent une intervention chirurgicale importante.

Quelques précautions sont indispensables qui ne sont pas propres à l'acide aspartique, mais qui sont celles qui accompagnent l'administration de tous les acides animés.

On a utilisé un mélange d'aspartate de potassium et de magnésium que l'on donne dilué dans du sérum glucosé à 10 %.

Le rythme de la perfusion a également son importance, il est prudent de ne pas dépasser la dose de 2 g d'aspartate par heure.

Dans ces conditions, nous n'avons jamais constaté de phénomène d'intolérance et aucun malade n'a présenté de réaction locale ou générale.

VOIE ORALE

Cette voie a été utilisée soit isolée, soit comme traitement de consolidation après un traitement d'attaque par voie veineuse.

Les résultats semblent comparables.

Quand la voie orale a été employée après un traitement par voie veineuse, les résultats acquis pendant la première période ont été maintenus pendant la seconde.

Utilisée seule, la voie orale a paru être aussi efficace que la voie veineuse, il ne semble pas en particulier qu'il y ait lieu d'augmenter les doses si l'absorption intestinale n'est pas troublée.

DOSES EMPLOYÉES

Nous avons utilisé des doses variant entre 1,50 g et 6 g par vingt quatre heures.

En générale, les fortes doses ont été employées au début du traitement, puis on a diminué la prise quotidienne.

Les résultats n'ont pas paru être meilleurs avec l'emploi de fortes doses, nous pensons que des doses moyennes de 2 à 3 g sont suffisantes.

DURÉE DU TRAITEMENT

La durée du traitement est variable selon les cas et les sujets. Mais nous avons constaté que les résultats acquis l'étaient rapidement et qu'il n'y a pas lieu de prolonger le traitement au delà de 10 à 15 jours.

Utilisé dans des cirrhoses, affections chroniques, il n'agit que sur quelques symptômes particuliers, l'acide aspartique nous a paru pouvoir être administré à plusieurs reprises pendant de courtes périodes séparées par des intervalles de repos.

Ceci nous conduit à parler des résultats obtenus.

Mais auparavant, signalons encore que nous n'avons jamais observé même avec les doses les plus fortes et les plus prolongées de phénomènes d'intolérance, d'accoutumance ou de surdosage.

RÉSULTATS

Quels ont été les résultats de l'administration de sels de l'acide aspartique au cours des cirrhoses ?

Reconnaissons tout de suite que nous n'avons pas observé d'action favorable sur le protidogramme.

A la fin du traitement, le taux des protides, de la sérine et des globulines ne s'est pas trouvé sensiblement modifié. L'insuffisance cellulaire dont témoignent l'abaissement du taux de la sérinémie ne paraît pas avoir été améliorée par le traitement. Il en est de même pour la réaction mesenelyma-teuse que traduisent le taux de la globulinémie et la réaction au thymol.

Le taux d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes abaissé d'un tiers au cours des insuffisances hépatiques graves n'a pas lui non plus subi de modification importante.

Par contre la baisse du taux de l'ammoniémie a été constante, sa diminution paraît d'autant plus importante que sa valeur était plus élevée au départ.

Aucun des malades n'a présenté d'accidents nerveux, même après hémorragie digestive pendant la durée du traitement. Il n'en a pas été constaté non plus après cessation de celui-ci.

En outre, nous avons observé à deux reprises une atténuation d'un ictère apparu au cours de la cirrhose et que dans un cas l'hormonothérapie surrénalienne n'avait pas influencé. Bien que nous n'ayions pas pratiqué de cholémogramme avant et après traitement, dans les deux cas les observations cliniques étaient suffisamment évidentes pour l'affirmer

Le mécanisme de cette action possible des dérivés de l'acide aspartique n'apparaît pas clairement. Peut être les aspartates de magnésium et de potassium favorisent-ils l'élimination urinaire des pigments biliaires ?

Il serait prématuré de vouloir tirer des conclusions de la constatation de ces deux observations. Nous nous bornerons à signaler le fait.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'acide aspartique d'abord utilisé dans le traitement des comas hépatiques a vu son champ d'action considérablement élargi.

Tous les états d'insuffisance hépatique, puis d'autres syndromes tels que le choc hémorragique, l'infarctus du myocarde, les états de fatigue et d'épuisement semblent devoir bénéficier de l'administration des sels de l'acide aspartique.

Le taux de l'ammoniémie est sujet à des variations importantes du fait du régime alimentaire et de la composition du milieu intestinal. On ne peut le considérer comme le reflet du fonctionnement hépatique. Son augmentation dans le sang périphérique au cours des cirrhoses traduit l'existence d'anastomoses porto-caves, mais elle ne témoigne pas d'une baisse fonctionnelle de la cellule hépatique. Cependant la toxicité de l'ammoniaque paraît certaine, et l'intérêt de substances capables de faire baisser le taux de l'ammoniémie n'est pas négligeable. L'introduction de l'acide aspartique dans le traitement des cirrhoses paraît devoir éviter les accidents consécutifs à l'élévation de l'ammoniémie.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen :
L. BINET.

Le Président :
J. HAMBURGER.

Le Recteur de l'Université :
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.-M., NIAUSSAT P. et BARON C. — (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 8 mars 1958). Tome 152, n° 3, 1958, p. 431.

LABORIT H., MOYNIER R., TREZBSKI A., GUIOT G., BARON C. et ÉTIENNE J. — Influence de la composition ionique du milieu extra-cellulaire et influence comparée de l'acide aspartique de l'aspartate de potassium et du glucose sur l'épreuve de nage du rat blanc. (*Séance de la Soc. Biol.*, 22 mars 1958).

LABORIT H., MOYNIER R., GUIOT G., BARON C. et NIAUSSAT P. — Influence de différents agents pharmacologiques. sur l'épreuve de nage du rat blanc. (*Soc. Biol.*, 22 mars 1958)

WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.-M., NIAUSSAT P. et Mme BARON C. — Modifications des signes électrocardiographiques de l'infractus du myocarde expérimental chez le lapin par l'injection de sels de l'acide aspartique. (*Séance de Biologie*, 22 mars 1958).

LABORIT H. et Coll. — Acide aspartique et ses sels. Étude expérimentale. Colloque sur la fatigue. (*Val de Grâce*, 22 mai 1958).

LABORIT H., MOYNIER R., COIRAULT R., THIÉBAULT J., GUIOT G., NIAUSSAT P., WEBER B., JOUANY J.-M. et BARON C. — La place de certains sels de l'acide D.L. aspartique dans les mécanismes de la conservation de l'activité réactionnelle à l'environnement. Résumé d'une étude expérimentale et clinique. (*Extrait de la Presse Médicale*, 66^e ann., n° 57, 2 août 1958, pp. 1307-1309).

LABORIT H., MOYNIER R., TRZEBSKY G., GUIOT G. et BARON C. — (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 1957, 151, n° 7, 1383-1386).

LABORIT H., MOYNIER R., GUIOT G., BARON C. et NIAUSSAT P. — (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, séance du 22 mars 1958).

LABORIT H. et HUGUENARD P. — (*La Presse Médicale*, 1956, n° 26, 605-608).

LABORIT H., COIRAULT R., GUIOT G. — (*La Presse Médicale*, 1957, n° 25, 571-573).

LABORIT H. et Coll. — (*Bases physio-biologiques et principes généraux de réanimation*, 1 vol., 273 p., MASSON et Cie, 1958).

MOYNIER R., BASTARD J.-M., GROS et GUIOT. — (*Société de Médecine militaire française*, 9 février 1956).

WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.-M., NIAUSSAT P. et BARON C. — (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, séance du 22 mars 1958).

SELYE H. et RENAUD S. (Montréal). — (*La Presse Médicale*, 1958, n° 6, 99-101).

COIRAULT R., THIÉBAULT J., GUIOT G., FARAN H. et BRAULT H. — (*La Presse médicale*, 1956, n° 78, 1794-1797).

LABORIT H., WEBER B., NIAUSSAT P., JOUANY J.-M., GUIOT G., ZAWADOWSKI G. et BARON C. — 9^e Congrès d'Anesthésiologie, français, Lille, 22-25 mai 1958 (*à paraître dans Anest. et Analg.*).

LABORIT H., OBRENOVITCH L., LEGUEN P. et JOUANY et Coll. — (*Soc. Biol.*, séance du 28 juin 1958).

LABORIT H. et Coll. — (*Soc. Biol.*, séance du 14 juin 1958).

LABORIT H., MOYNIER R., TRZEBSKI A., GUIOT G. et BARON C. — Influence comparée de l'acide aspartique, de l'aspartate de K⁺ et du glucose sur l'épreuve de nage du rat blanc.

WEBER B., LABORIT H., JOUANY J.-M., NIAUSSAT P. et BARON C. — Action de certains sels de l'acide D. L. aspartique sur l'intoxication aiguë par le chlorure d'ammonium. (*Communication Soc. Biol.*, samedi 11 octobre 1958).

LABORIT H., WEBER B., NIAUSSAT P., JOUANY J.-M., GUIOT G., ZAWADOWSKI G. et BARON C. — Note préliminaire sur l'étude expérimentale de quelques sels de l'acide D. L. aspartique.

THIÉBAULT J. et Coll. — Essais sur la fatigue du sportif et sa thérapeutique. Travail effectué au Bataillon de Joinville. (*Bull. Soc. Médecine militaire française*, 52^e année, n° 5, mai 1958, pp. 139-149).

LABORIT H., MOYNIER R., TRZEBSKI A., GUIOT G. et BARON C. — (*C. R. Soc. Biol.*, juillet 1957).

NYNDICK I., RUEGSEGGER C., WROBLEWSKI F. et LADUE I.-S. — (*Circulation*, vol. XV, mars 1957, 324-334).

KATTUS A.-A., WATANABE R., SERENSON C. — (*Circulation*, vol. XV, avril 1957, 502-511).

GREENSTEIN J.-M., WINITZ M., DU RUISSEAU J., BRIMBAUM S.-M. — (*Abstracts of American Chemical Society. Division of Biological Chemistry*, avril 1956, n° 22-60).

NAJARIAN J.-Z., HARPER H.-A. — (*American Journal of Med*, déc. 1956, 21, n° 6, 832-842).

LABORIT H. — (*Thérapie*, 1957, 12, 846-852).

LABORIT H., MOYNIER R., GUIOT G., BARON C. et NIAUSSAT P. — Influence de différents agents pharmacologiques sur l'épreuve de nage du rat blanc. (*Sté de Biologie*, 22 mars 1958, bulletin n° 3, 1958, à paraître).

JOUANY J.-M., REYNIER M. — Une mesure de l'ammoniémie par diffusion. (*Extrait de la Presse Médicale*, 67^e année, n° 2, 10 janvier 1959, p. 54).

LE MOAN G. — (*Annales Pharmaceutiques françaises*, avril 1952, 10, n° 4, 269).

NEUBAUER G. — (*Journ. F. prakt. Chemie*, 64, 177).

FLEURY P. — (*Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1934, 20, 319 ; *Fiches techniques de Chim. Biol.*, 4 bis, Vega, Édit. 1955).

CONWAY E. — (*Micro diffusion analysis and volumetric errors*, 4^e édit., *Crosby Lockwood and Son*, édit. Londres, 1957).

SELIGSON D. et HIRAHARA K. — (*The J. Lab. Clin. Med.*, 1947, 49, 962).

FABIANI P., BOULU S. et LAINÉ F. — « L'ammoniémie ». (*La Presse Médicale*, 1958, 66, n° 7, 138).

LABORIT H., NIAUSSAT P., JOUANY J.-M., WEBER B., MARTIN J. et BARON C. — Action des sels potassiques et magnésiens de l'acide D.L. Aspartique sur le CO₂ plasmatique total dans l'hypercapnie provoquée chez le chien. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 12 juil. 1958, tome 152, n° 7, 1958, p. 1094).

LABORIT H., OBRENOVITCH L., LEGUEN P. et JOUANY J.-M. — Action des sels potassiques et magnésiens de l'acide D. L. Aspartique sur l'hyperammoniémie du choc hémorragique expérimental. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 28 juin 1958, tome 152, 1958, n° 6, p. 942).

